

Une sciatique qui rend nerveux

Dalla-Torre Romain

Interne en rhumatologie au CHU de Nantes (2^{ème} semestre)

Absence de conflits d'intérêt

Présentation de la patiente

- Mme L. 48 ans, infirmière

- **Motif d'hospitalisation** (entrée le 06/08/2019) :

Sciatalgie L5 droite non déficitaire évoluant depuis 10 jours sans facteur déclenchant

- **Antécédents :**

Mélanome de stade III diagnostiqué en 2017, avec récurrence ganglionnaire inguinale gauche en janvier 2019, en cours de traitement adjuvant par Nivolumab.

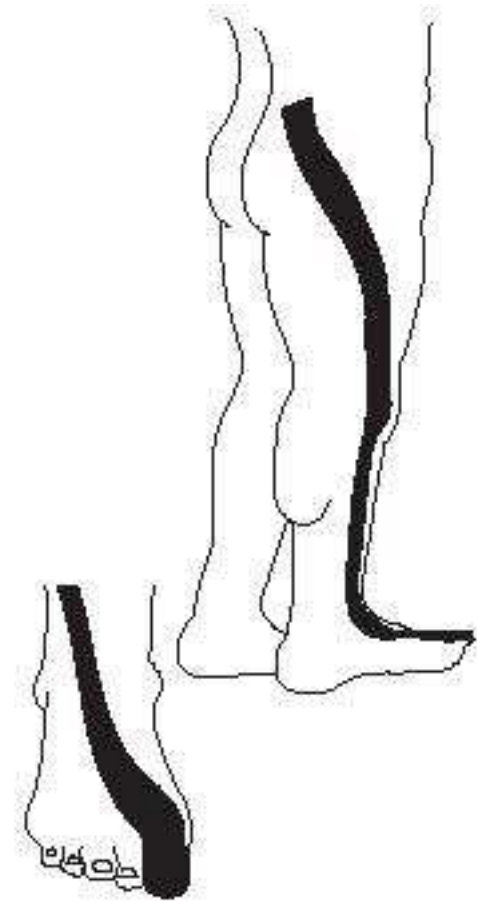
Anamnèse

Description de la douleur :

- Lombo-fessière droite irradiant face latérale de cuisse, face latérale de jambe, jusqu'au jusqu'au gros orteil
- Apparition brutale il y a une dizaine de jours (31/07/2019)
- Pas de facteurs déclenchant
- Impulsive à la toux
- Permanente
- A type d'étau
- EVA douleur lombalgie 8/10. EVA douleur radiculalgie 8/10.
- Partiellement soulagée sous Oxycontin 10mg et Oxynormoro 5 à la demande
- Réveillant la nuit vers 2-3h du matin.

Anamnèse

- Souffrance radiculaire L5



Trajet L5

Examen clinique d'entrée (06/08/2019)

Examen rhumatologique :

- Pas de syndrome rachidien. Pas de contracture para vertébrale.
- Pas de franche raideur rachidienne. Schober 10 + 4,5 cm
- Lasègue positif à 50°. Pas de Lasègue croisé.
- Hanches libres et indolores. Pas de tendinopathie du moyen fessier.

Examen clinique d'entrée (06/08/2019)

Examen rhumatologique :

- Pas de syndrome rachidien. Pas de contracture para vertébrale.
- Pas de franche raideur rachidienne. Schober 10 + 4,5 cm
- Lasègue positif à 50°. Pas de Lasègue croisé.
- Hanches libres et indolore. Pas de tendinopathie du moyen fessier.

Examen neurologique :

- Pas de déficit sensitivo-moteur
- ROT + bilatéral et symétrique
- Pas de signe d'irritation pyramidale
- Pas de trouble vésico-sphinctériens
- Paires crâniennes intègres

Examen clinique d'entrée (06/08/2019)

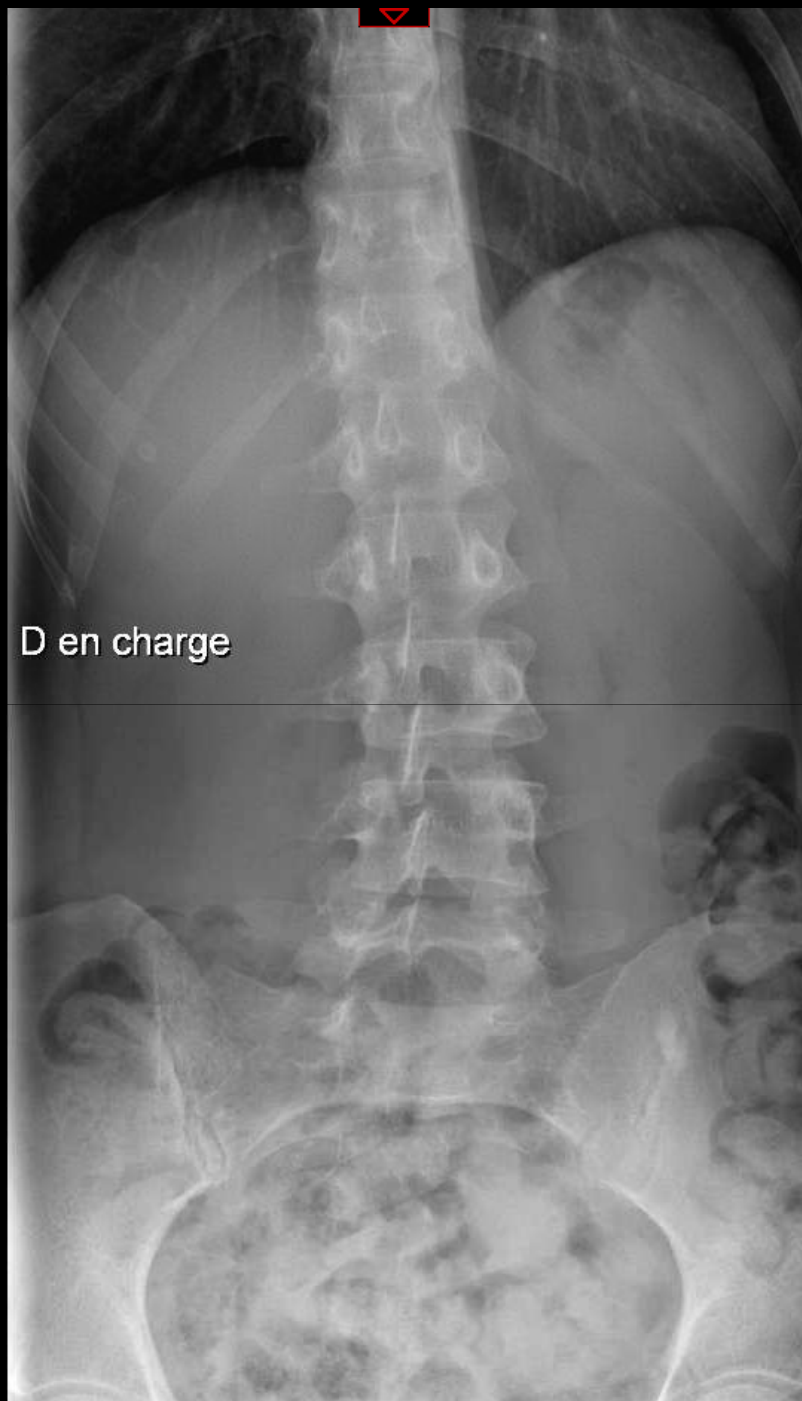
Examen rhumatologique :

- Pas de syndrome rachidien. Pas de contracture para vertébrale.
- Pas de franche raideur rachidienne. Schober 10 + 4,5 cm
- Lasègue positif à 50°. Pas de Lasègue croisé.
- Hanches libres et indolore. Pas de tendinopathie du moyen fessier.

Examen neurologique :

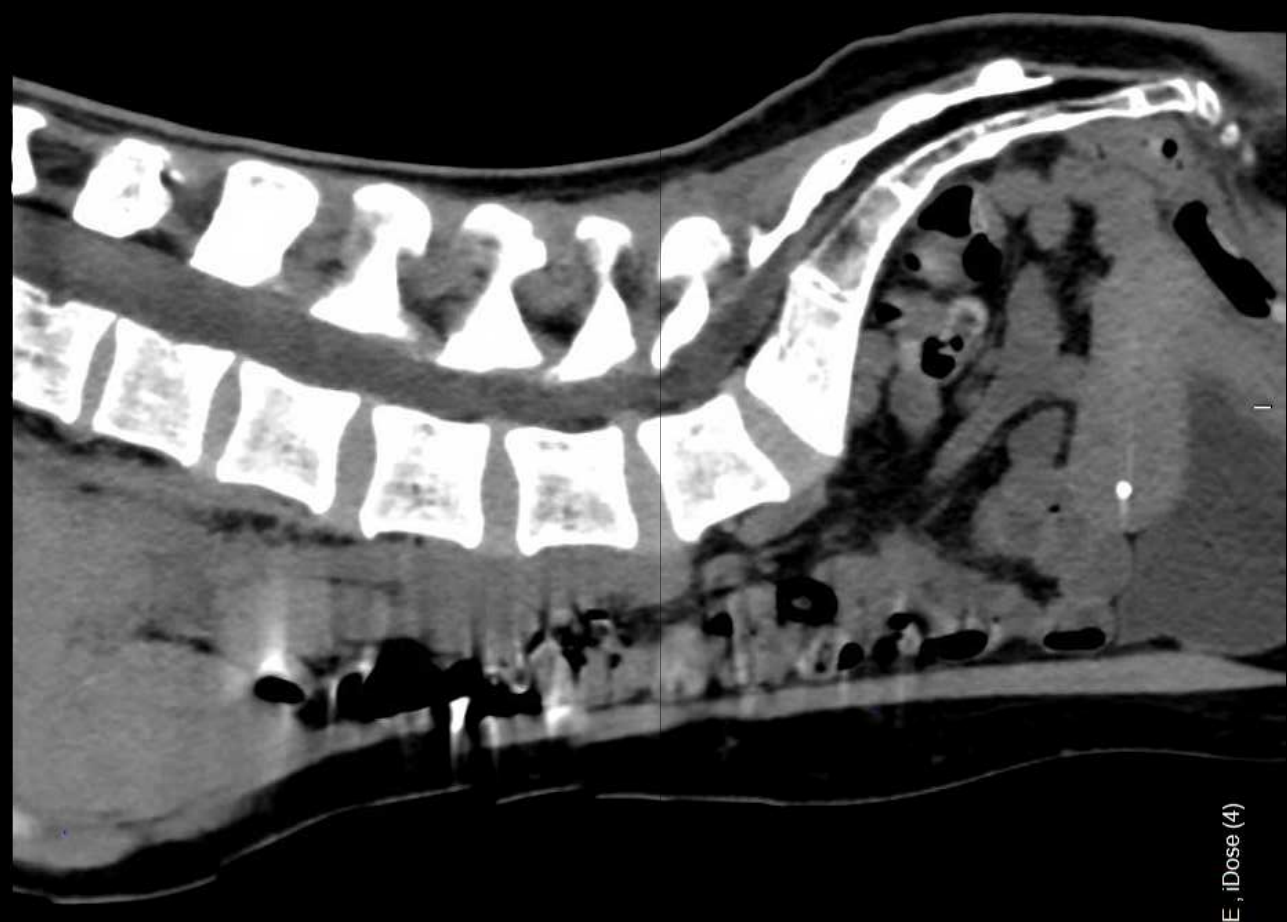
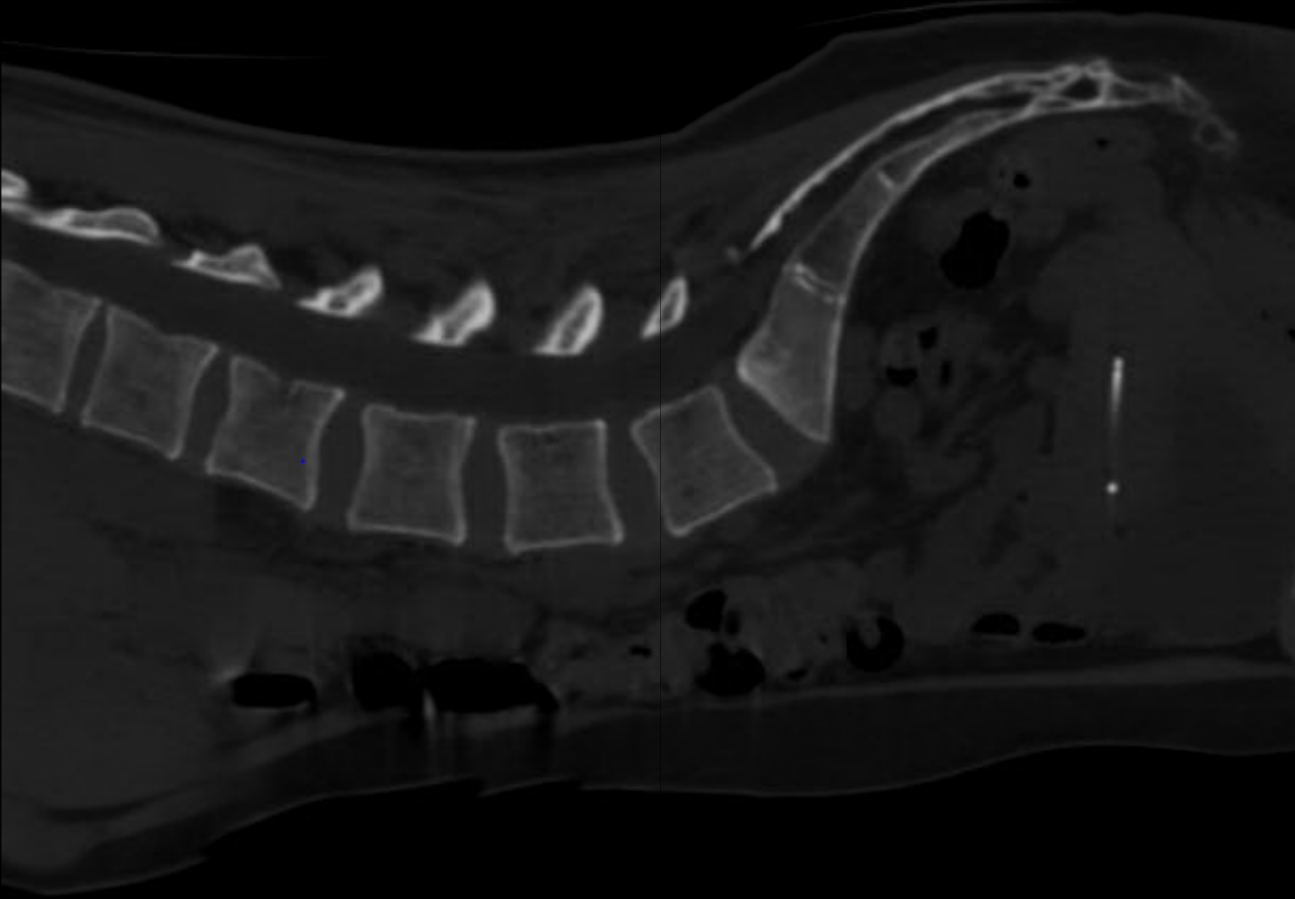
- Pas de déficit sensitivo-moteur
- ROT + bilatéral et symétrique
- Pas de signe d'irritation pyramidale
- Pas de trouble vésico-sphinctériens
- Paires crâniennes intègres

Le reste de l'examen clinique est strictement normal





D en charge





Disque L4-L5



Disque L5-S1

Biologie du 01/08/2019

- NFS plaquettes
 - Ionogramme sanguin
 - CRP
 - Bilan hépatique
 - Bilan phospho calcique
 - Electrophorèse des protéines sériques
 - Coag
-
- Sans anomalie

Diagnostic ? Marche à suivre ?

Arguments en faveur du Dg de lombosciatique

Trajet typique

Striction du membre inférieur

Impulsif à la toux

Lasègue positif

Drapeaux rouges

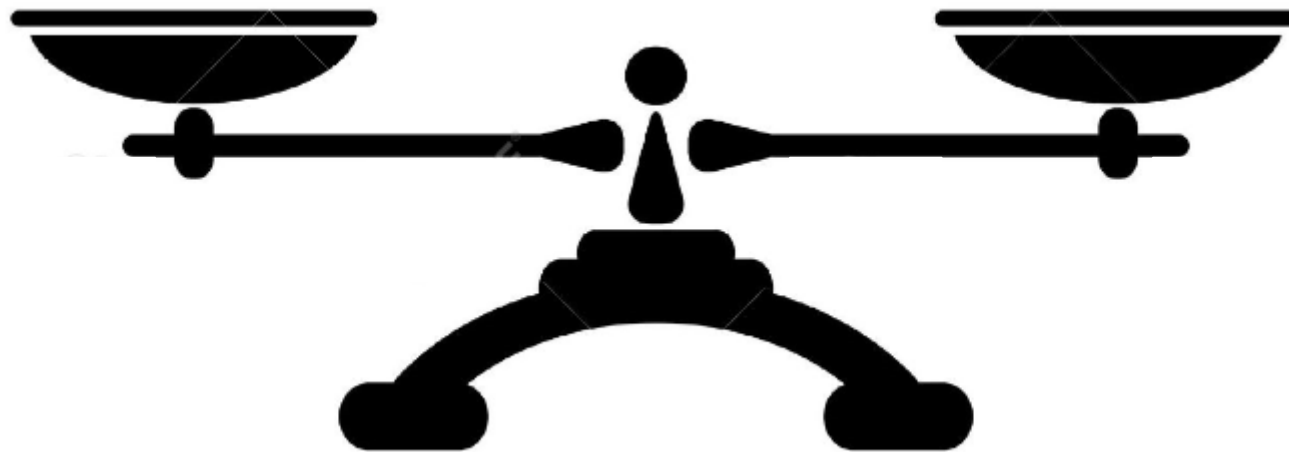


Réveils nocturnes, aspect inflammatoire des douleurs

Antécédent de mélanome récidivant

Pas d'antécédent rachidien, pas de facteur déclenchant

Imagerie négative

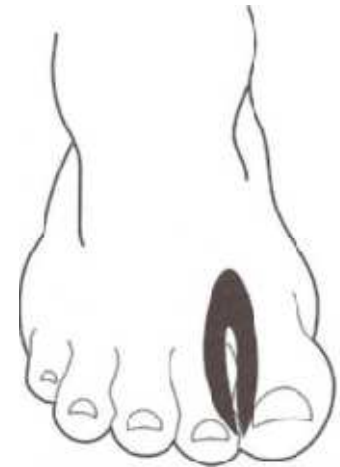


Evolution durant l'hospitalisation

J2 (07/08) :

- Déficit sensitif zone interdigitale hallux droit et 2eme orteil droit
- Sensation de peau cartonnée décrite par la patiente

➤ **Demande d'IRM rachis lombaire + bassin**



Evolution durant l'hospitalisation

J3 (08/08) :

- Dysurie : « je dois pousser pour uriner »
- Résidu post mictionnel (160 cc)

Pas d'anesthésie en selle à l'examen clinique. TR normal.

Evolution durant l'hospitalisation

J3 (08/08) :

- Dysurie : « je dois pousser pour uriner »
- Résidu post mictionnel (160 cc)

Pas d'anesthésie en selle à l'examen clinique. TR normal.

Demande IRM en urgence

LECLERE ANNE-SOPHIE

48A 1M,F,015766660

05/07/1971

Pos. patient : HFS

< 302000 - 1 >

Hopital Hotel Dieu - Chu

08/08/2019

18:45:29

Ingenia

100% Pixel

Résolution d'origine

Visionneuse



10 cm

A

SW 4,00 mm

4,30

Pos : 18,40 mm

TR:2500,00

TE:60,00

375\0\0\295

2nex

Desc. série : STIR_TSE

C 968

L 1683



T1 DIXON GADO



T1 DIXON GADO



STIR

Evolution durant l'hospitalisation

J4 09/08 :

- Déficit moteur L5 concernant le releveur de l'hallux droit + releveur des orteils + fibulaire à 3/5
- Lombo-cruralgie L4 gauche avec déficit moteur quadriceps gauche à 2/5
- Déficit moteur psoas gauche 3/5

Diagnostic ? Examen(s) complémentaire(s) ?

Au total :

Polyradiculopathie rapidement progressive sans argument pour une étiologie rachidienne

Ponction lombaire :

Liquide eau de roche

Biochimie :

- Glucose : 1,7 mmol/l ($2,6 < N < 4,1$)
- Protéines : 1,18 g/l ($0,25 < N < 0,45$)
- Lactates : 3,90 mmol/l ($1,1 < N < 2,4$)

Cytologie :

- 50 éléments
- Pas de germe au direct

Electroneuromyogramme :

- Aspect de **radiculite lombo-sacrée d'aspect multifocal** et asymétrique (L5 droite + L4 gauche)
- Absence de dénervation motrice

Diagnostic = Polyradiculonévrite aigue

Etiologie ?

Étiologie ?

Hypothèses :

1/ Virale

2/ Auto immune

3/ Syndrome paranéoplasique

4/ Carcinomateuse

5/ Polyradiculonévrite par réaction immunitaire au Nivolumab

Étiologie ?

Hypothèses :

1/ Virale => PCR VZV, CMV, HSV, EBV négatives

2/ Auto immune

3/ Syndrome paranéoplasique

4/ Carcinomateuse

5/ Polyradiculonévrite par réaction immunitaire au Nivolumab

Étiologie ?

Hypothèses :

1/ Virale => PCR VZV, CMV, HSV, EBV négatives

2/ Auto immune => Ac anti gangliosides négatifs

3/ Syndrome paranéoplasique

4/ Carcinomateuse

5/ Polyradiculonévrite par réaction immunitaire au Nivolumab

Étiologie ?

Hypothèses :

1/ Virale => PCR VZV, CMV, HSV, EBV négatives

2/ Auto immune

3/ **Syndrome paranéoplasique => Ac anti-neurones**

4/ Carcinomateuse

5/ Polyradiculonévrite par réaction immunitaire au Nivolumab

Étiologie ?

Hypothèses :

- 1/ Virale => PCR VZV, CMV, HSV, EBV négatives
- 2/ Auto immune => Ac anti gangliosides négatifs
- 3/ Syndrome paranéoplasique => Ac anti neurono
- 4/ **Carcinomateuse => Pas de cellule anormale à l'anatomo pathologie**
- 5/ Polyradiculonévrite par réaction immunitaire au Nivolumab

Etiologie ?

Hypothèses :

1/ Virale => PCR VZV, CMV, HSV, EBV négatives

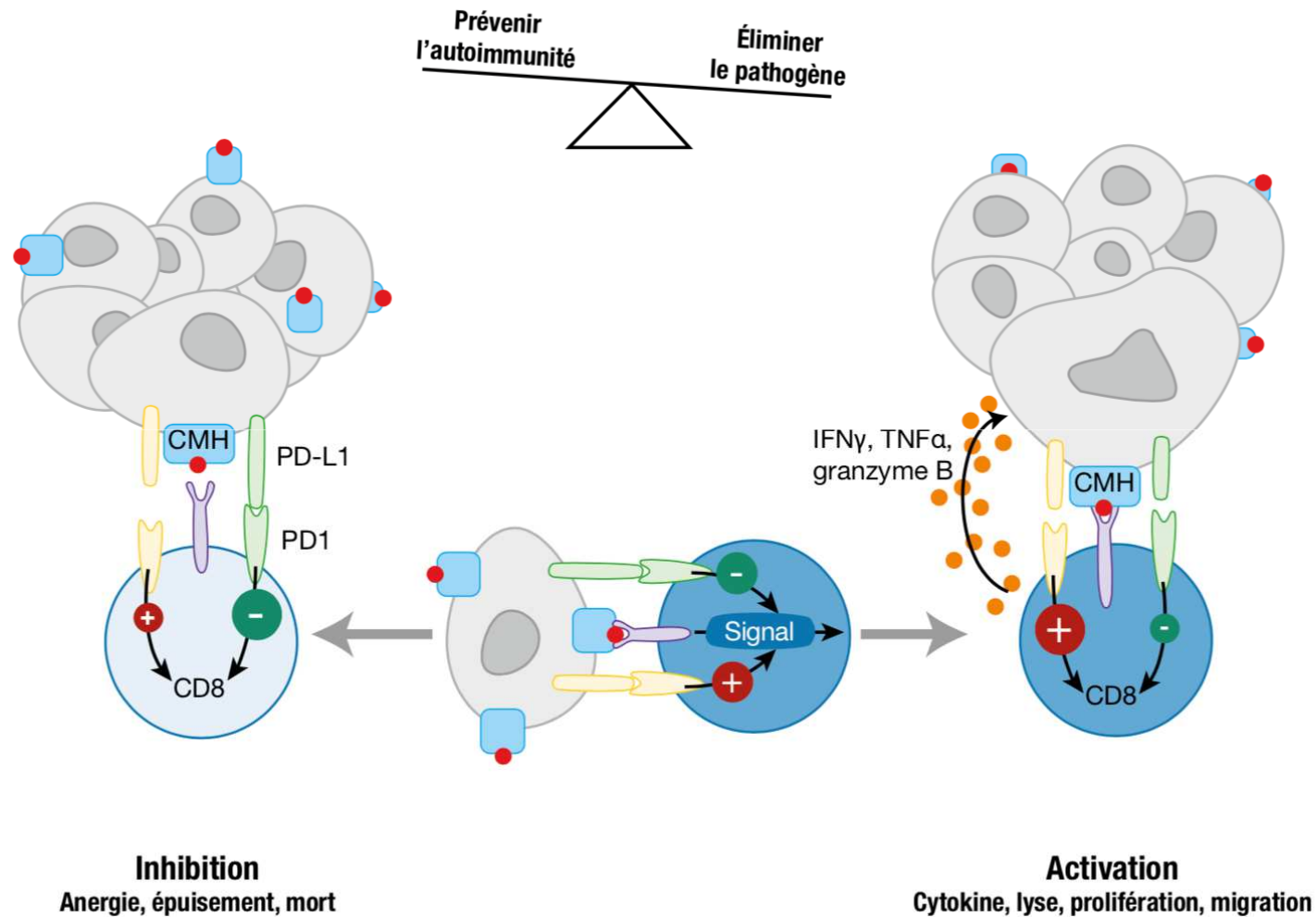
2/ Auto immune => Ac anti neurono + Ac anti gangliosides négatifs

3/ Syndrome paranéoplasique => Ac anti neurono

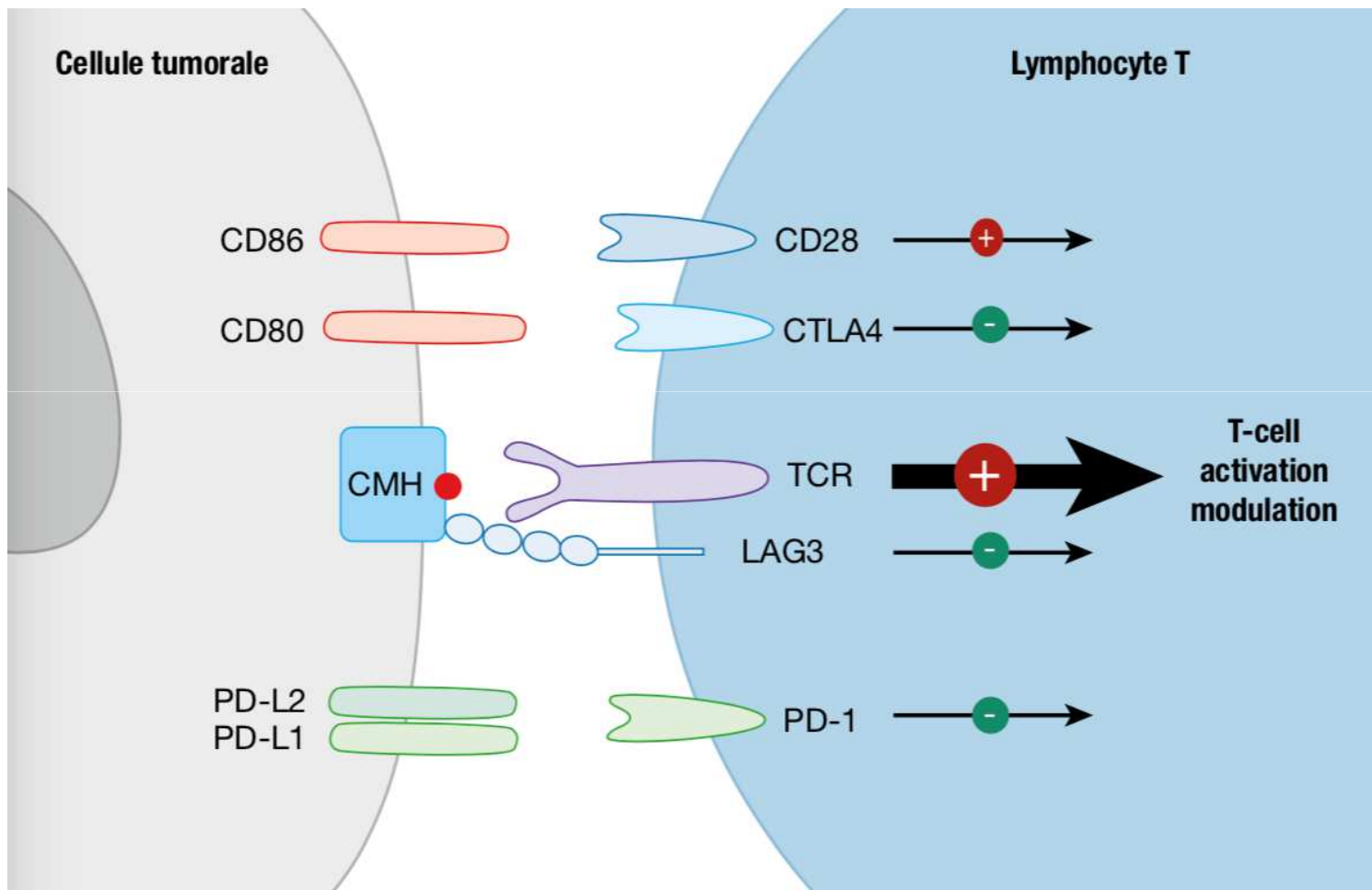
4/ Carcinomateuse => Pas de cellule anormale à l'anatomo pathologie

5/ Polyradiculonévrite par réaction immunitaire au Nivolumab

Immunothérapies



Immunothérapies



Immunothérapies

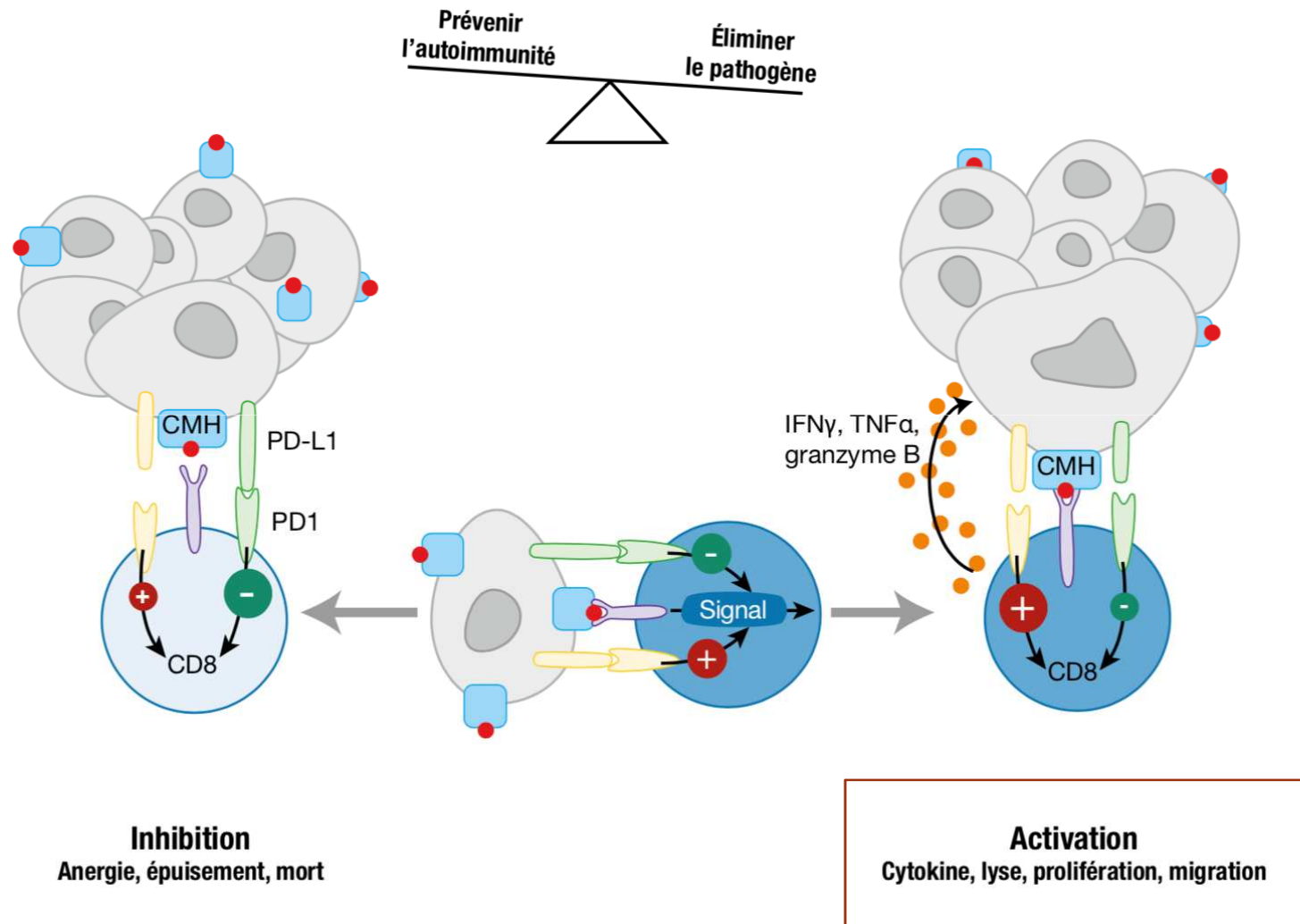


Table 1. Approved indications for ICPis

Drug	Indications	EMA/FDA approval
Ipilimumab	Metastatic melanoma	EMA + FDA
	Adjuvant therapy stage III melanoma	FDA
Nivolumab	Metastatic melanoma	EMA + FDA
	2 nd line metastatic NSCLC	EMA + FDA
	2 nd line metastatic RCC	EMA + FDA
	Classical Hodgkin's disease ^a	EMA + FDA
	Recurrent or metastatic SCCHN ^b	EMA + FDA
	Locally advanced or metastatic UCC ^c	EMA + FDA
Pembrolizumab	Metastatic melanoma	EMA + FDA
	2 nd line metastatic NSCLC (PD-L1 $\geq$ 1%)	EMA + FDA
	1 st line metastatic NSCLC (PD-L1 $\geq$ 50%)	EMA + FDA
	1 st line metastatic NSCLC in combination with pemetrexed + carboplatin	FDA
	Classical Hodgkin's disease	EMA ^a + FDA ^d
	Locally advanced or metastatic UCC ^c	FDA
	MSI-H or MMR deficient metastatic malignancies ^e	FDA
Atezolizumab	Locally advanced or metastatic UCC ^c	FDA
	2 nd line metastatic NSCLC	FDA
Avelumab	Locally advanced or metastatic UCC ^c	FDA
	Metastatic Merkel cell carcinoma	FDA
Durvalumab	Locally advanced or metastatic UCC ^c	FDA
Ipilimumab + nivolumab	Metastatic melanoma	EMA + FDA

Les effets indésirables immuns

ENDOCRINOLOGIQUE

Thyroïdites
Hypophysites
Insuff surrénalienne
Diabètes

HEMATOLOGIQUE

Anémie hémolytique
Thrombopénies
Neutropénie

CUTANÉE

Rash
Psoriasis
Vitiligo
DRESS

HEPATIQUE

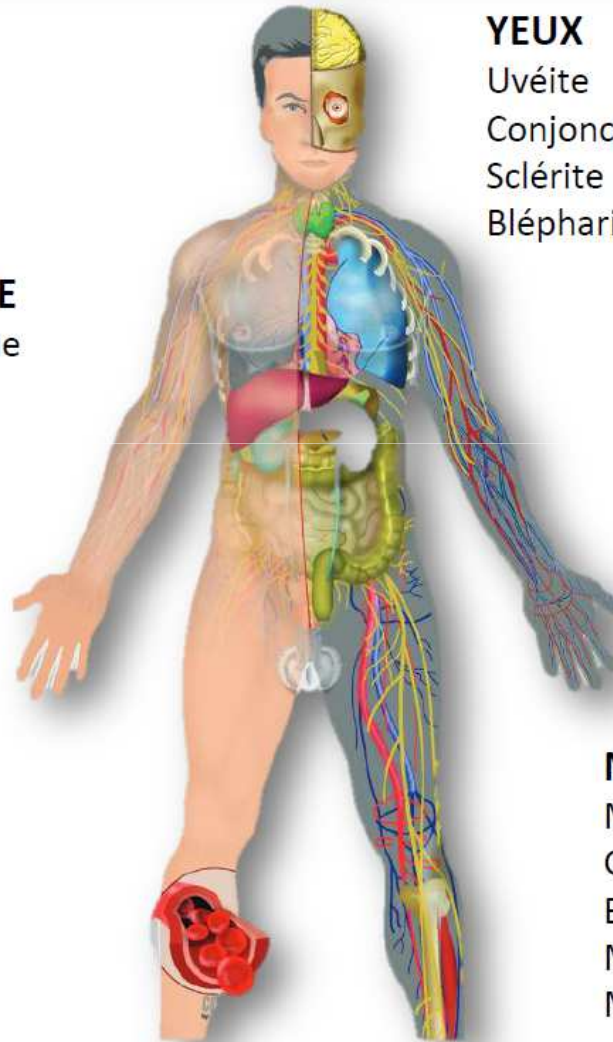
Hepatites

RENAL

Néphrites

RHUMATOLOGIQUE

Arthralgies/arthrites
Myosites
Vascularites
PPR-like



YEUX

Uvéite
Conjonctivite
Sclérite
Blépharite

POUMON

Pneumopathie
Pleurésie
Granulomatoses

CARDIOVASCULAIRE

Myocardites
Péricardites

DIGESTIF

Colite
Iléites
Pancréatites

NEUROLOGIE

Myélopathie
Guillain-Barré
Encéphalite
Myasthénie
Méningites

Champiat et al. Ann Oncol 2016

Les effets indésirables immuns

ENDOCRINOLOGIQUE

Thyroïdites
Hypophysites
Insuff surrénalienne
Diabètes

HEMATOLOGIQUE

Anémie hémolytique
Thrombopénies
Neutropénie

CUTANÉE

Rash
Psoriasis
Vitiligo
DRESS

HEPATIQUE

Hepatites

RENAL

Néphrites

RHUMATOLOGIQUE

Arthralgies/artrites
Myosites
Vascularites
PPR-like

YEUX

Uvéite
Conjonctivite
Sclérite
Blépharite

POUMON

Pneumopathie
Pleurésie
Granulomatoses

Frequent (>10%) ICB toxicities

Ipilimumab (anti-CTLA4): diarrhea, rash, pruritus, fatigue, nausea, vomiting, decreased appetite and abdominal pain

Nivolumab (anti-PD1): fatigue, rash, pruritus, diarrhea and nausea

Pembrolizumab (anti-PD1): diarrhea, nausea, pruritus, rash, arthralgia and fatigue

Annals of Oncology 27: 559–574, 2016 doi:10.1093/annonc/mdv623 Published online 28 December 2015`

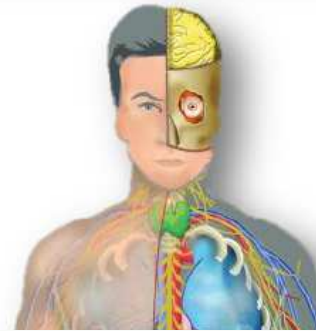
NEUROLOGIE

Myélopathie
Guillain-Barré
Encéphalite
Myasthénie
Méningites

INTESTIN

Iléites
Pancréatites

Champiat et al. Ann Oncol 2016



Effets indésirables neurologiques

- L'incidence globale des effets indésirables neurologiques, quel que soit le grade :

- 3,8 % avec l'anti-CTLA-4
- 6,1 % avec l'anti-PD-1
- 12 % avec l'association des traitements anti-PD-1 et anti CTLA-4

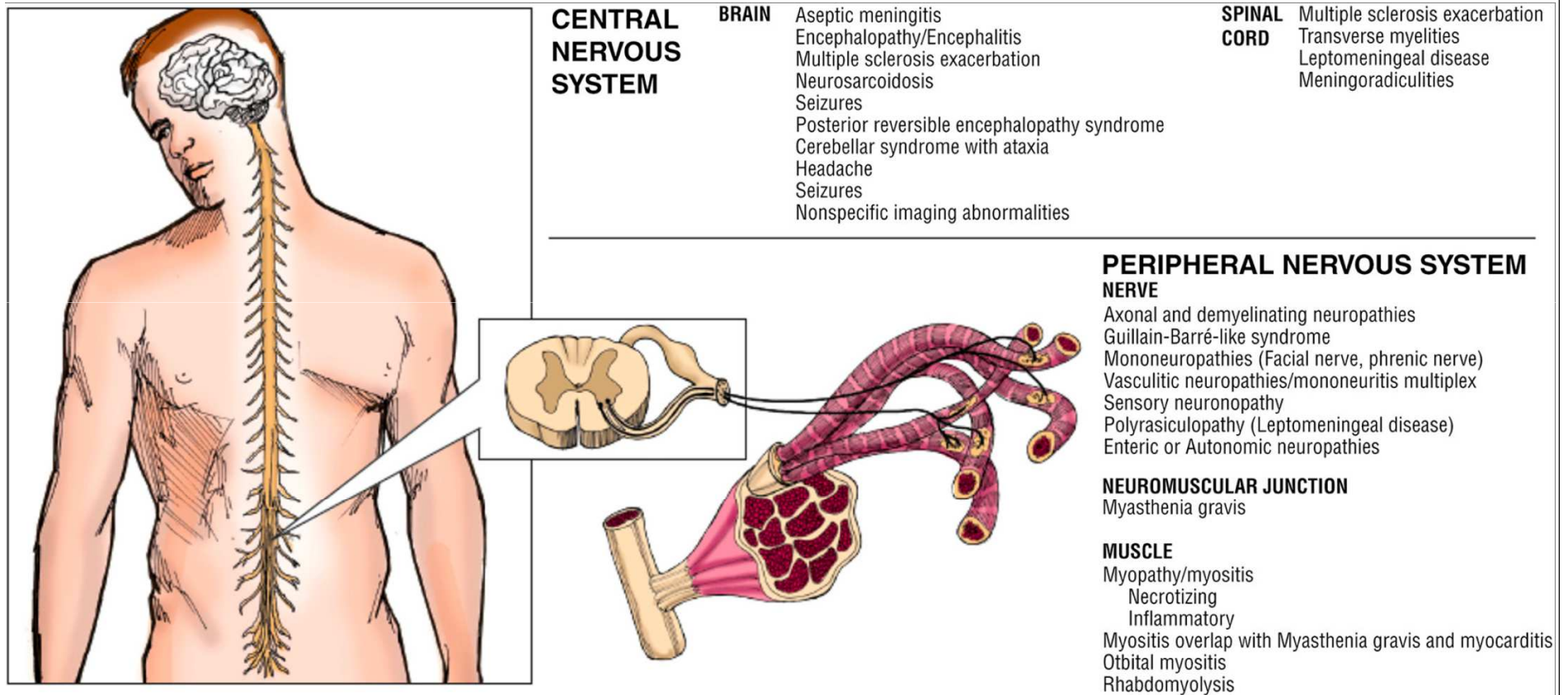
(La plus part de bas grade : céphalées, somnolence, troubles cognitifs...)

- Effets indésirables graves (grades 3-4) :

- 1,9 % des patients sous anti-CTLA-4 (ipilimumab)
- 0,2-0,4 % sous anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab)

(Ex : encéphalite, méningite ...)

Effets indésirables neurologiques



Recommandations de traitement

Effets indésirables $\geq$ grade 2

- Corticoides (Cortancyl) : 0,5-1 mg/kg
 - Echanges plasmatiques : 0,4 g/kg/j sur 5 jours
 - Rituximab/ Anti TNF alpha/ Mycophenolate
-
- 73 % de rémission partielle ou complète
 - En moyenne 4 semaines

Littérature

- 0 cas sous Nivolumab
- 6 cas similaires sous ipilimumab
 - *Ipilimumab-induced severe meningoradiculitis*
 - *(Neuro- Oncology, Volume 16, Issue 4, April 2014, Pages 589–593)*
 - *(Investigational new drugs December 2012, Volume 30, Issue 6, pp 2407–2410)*
- Polyradiculopathie rapidement progressive
- Hypeprotéinorachie à la ponction lombaire
- IRM sans particularité
- EMG compatible avec une polyradiculonévrite
- Traitement par Corticoides +/- cures d'immunoglobulines
- Récupération partielle ou complète variable (4 à 24 mois)

Traitement

- Arrêt du Nivolumab
- Traitement par Cortancyl 2 mg/kg
- Stabilisation de l'atteinte neurologique
- Nette amélioration des douleurs
- Retour à domicile avec réévaluation en dermatologie à 1 mois

Quinze jours plus tard...

23/08 : La patiente se présente aux urgences

- Déficit moteur C6 + C7 à 4/5 de manière bilatérale
- Rétention urinaire => pose de sonde urinaire
- Diminution de la contraction du sphincter anal

Nouvelle dégradation clinique...

Ponction lombaire :

- Hyperprotéinorachie 1,43 g/L (1,18 g/L le 09/08)
- Lactates 4,80 mmol/L (3,90 mmol/L le 09/08)
- Glycorachie 2,7 mmol/L (1,7 mmol/L le 09/08)
- Cytologie : 23 éléments, pas de germe au direct
- Anapath : pas de cellule anormale

Traitement

- Octagam® (Immunoglobulines IV) sur 2 jours (27 et 28/08)
 - Récupération motrice partielle
 - Persistance déficit moteur psoas gauche 4/5 + C6 gauche 3/5
 - Persistance des douleurs neuropathiques

- Traitement par Rituximab (375 mg/kg) : 2 cures (02/09 et 10/09)
 - Amélioration partielle des douleurs et du tableau neurologique

Appel à un ami

- Examen clinique réalisé par un neurologue :
 - > Signes de neuropathie périphérique : ROT abolis aux membres inférieurs + membre supérieur droit
 - > Signes d'atteinte centrale : ROT vifs au membres supérieur gauche + Hoffman à gauche

Devant ce tableau neurologique difficile à caractériser et devant ces signes d'irritation pyramidale, **demande de nouvelle IRM pan-medullaire + IRM cérébrale.**

LECLERE ANNE-SOPHIE
48A 2M,F,015766660
05/07/1971

Pos. patient : HFS

< 509000 - 1 >

Hopital Hotel Dieu - Chu
12/09/2019
10:15:45
Ingenia

100% Pixel
Résolution d'origine

Visionneuse

A

SW 3,00 mm
3,30
Pos : 26,60 mm

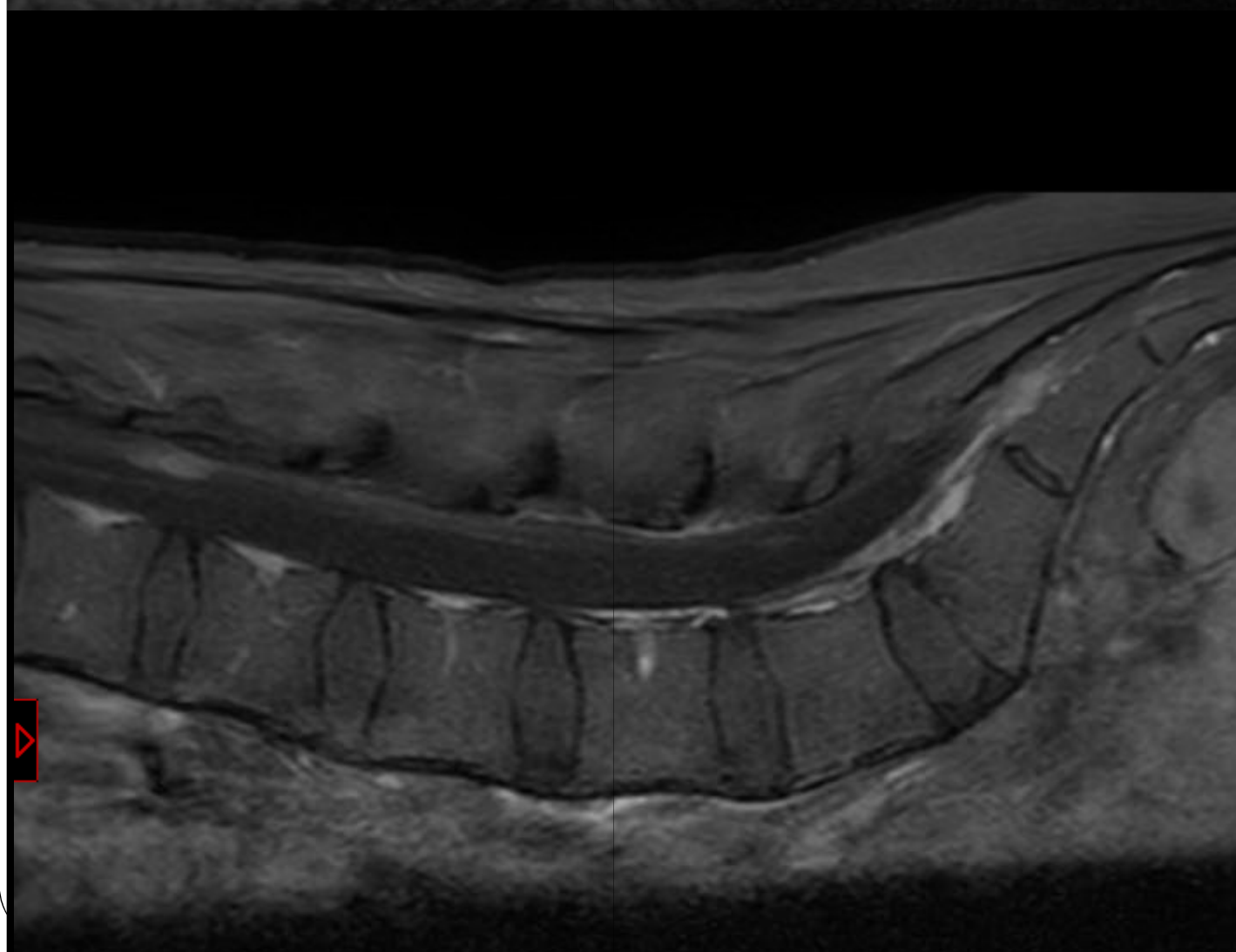
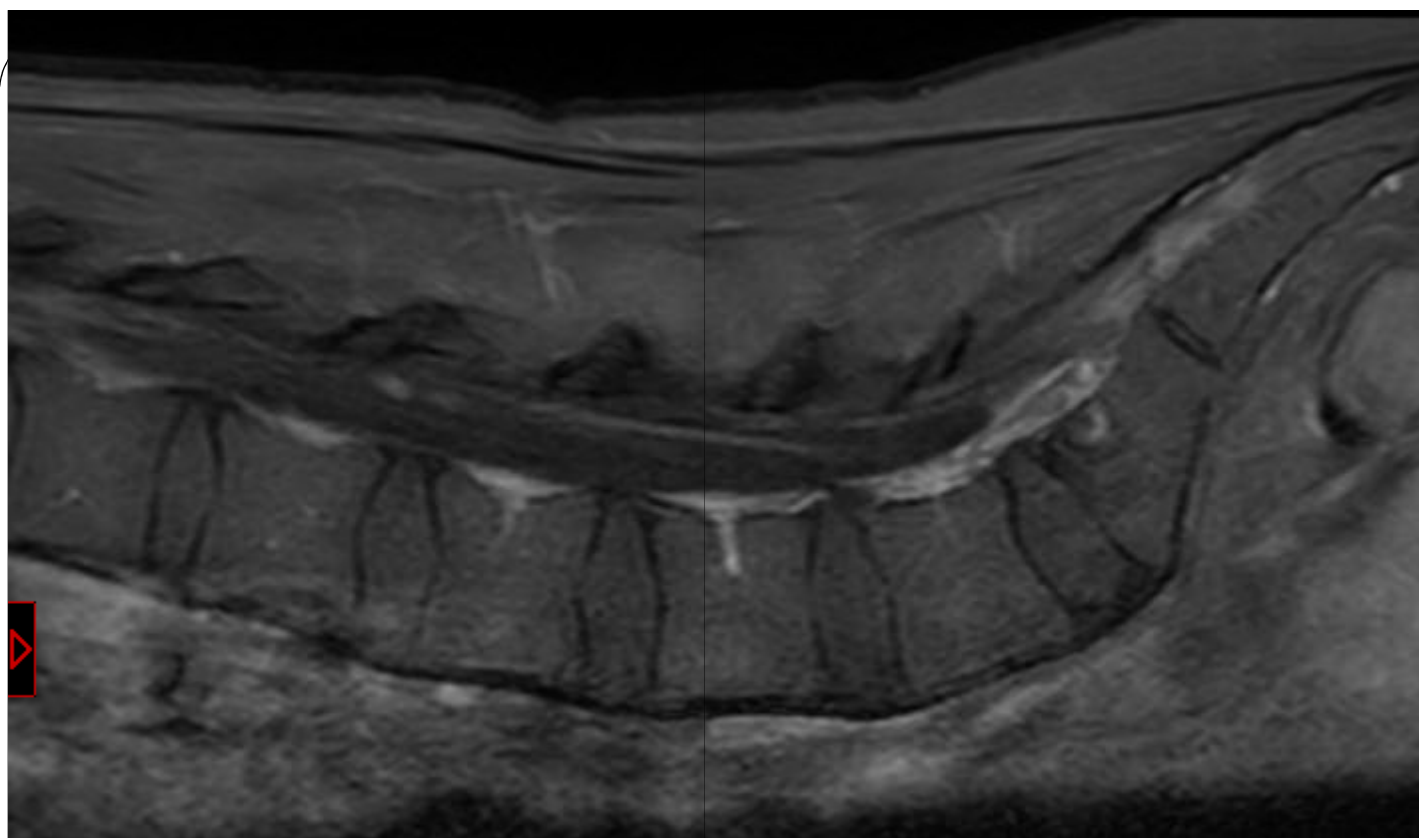
TR:425,65
TE:16,00
318\0\0223
1nex

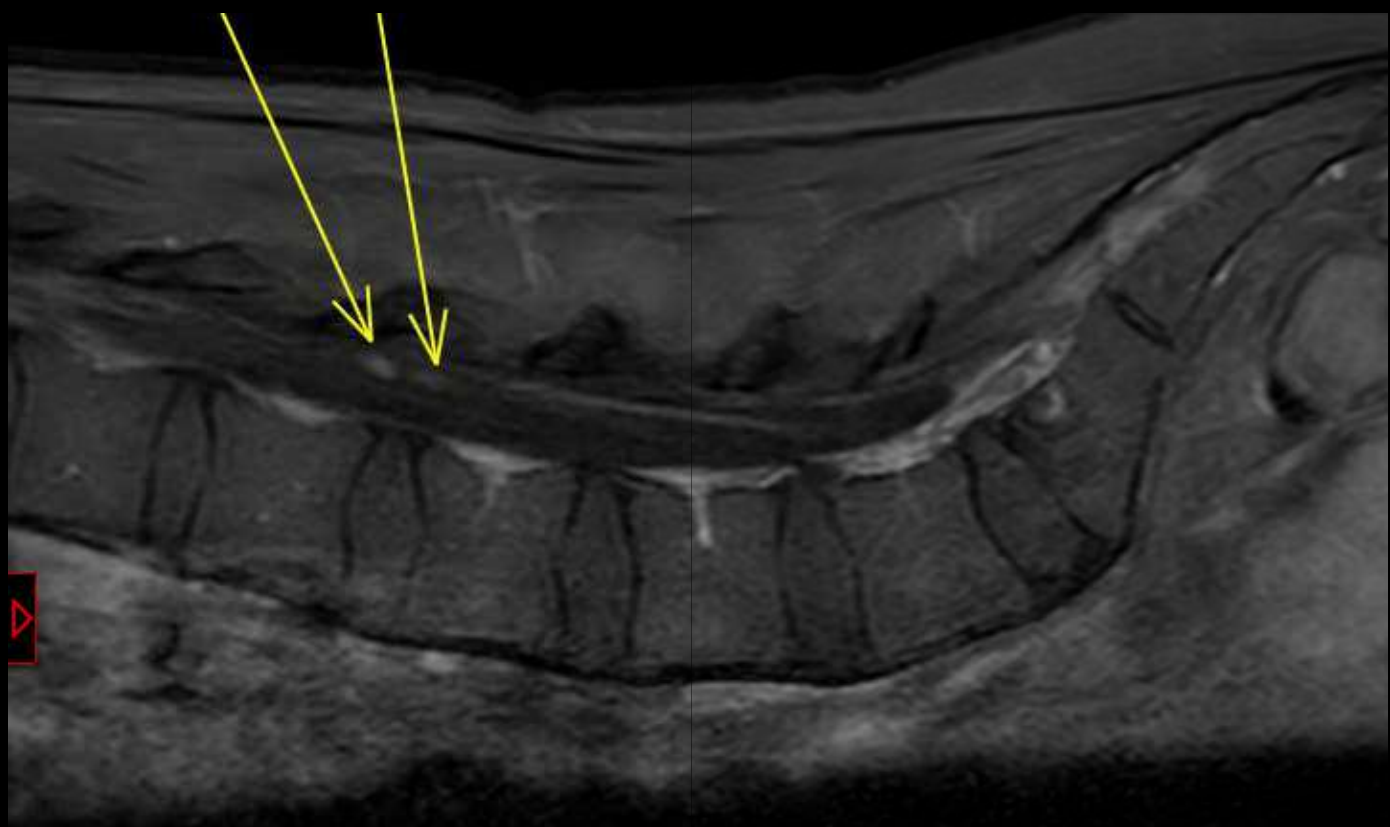
Desc. série : sT1 SAG dixon

5 cm

C 2047
L 4095







Diagnostic final

Relecture par neurologue puis par neuroradiologue :

Images sont en faveur d'une méningite carcinomateuse

3^{ème} Ponction lombaire (13/09) :

Anapath LCR : **nombreuses cellules tumorales**

Méningite carcinomateuse

- Développement multifocal ou diffus de cellules métastatiques dans les espaces sous-arachnoïdiens
- K solides les plus fréquemment responsables :
 - K du sein (12 à 35%) / K du poumon (10 à 26%) / Melanome (5 à 25%)
- Incidence dans le mélanome métastatique : jusqu'à 20% selon les études
- Clinique :
 - Atteinte SNP dans 60 à 80% des cas : abolition ROT de manière plutôt asymétrique isolée ou associée à un déficit SM de topographie radiculaire ou pluriradiculaire
 - Syndrome de la queue de cheval dans 20% des cas

Méningite carcinomateuse

- Diagnostic : cellules tumorales dans le LCR
 - Leurs absences n'élimine pas le diagnostic ! Répéter les PL
- Imagerie : sensibilité IRM > TDM (x 1,5 à 2 selon les études)
Cependant, faux négatifs = 30%
- Pronostic : délai moyen de 1 mois
- Traitement : Radiothérapie + chimiothérapie intra-thécale

Conclusion

- Examen clinique de la sciatique rigoureux, attention aux drapeaux rouges
- Effets indésirables neurologiques des immunothérapies très variés. Cependant, bien approfondir les diagnostics différentiels.
- Lombosciatique chez les patients cancéreux = évoquer la méningite carcinomateuse
- Si le diagnostic de méningite carcinomateuse est évoqué, répéter les PL
- Préférer l'IRM au TDM dans la recherche de métastases lepto méningées

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Bibliographie

- Annals of Oncology 28 (Supplement 4): i119–i142, 2017
doi:10.1093/annonc/mdx225
- European Society for Medical Oncology (ESMO) Via L. Taddei 46962 Viganello-Lugano Suisse
- Annals of Oncology 27: 559–574, 2016 doi:10.1093/annonc/mdv623 Published online 28 December 2015`
- Neurotoxicity associated with cancer immunotherapy: immune checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor T-cell therapy. Curr Opin Neurol 2019, 32:500 – 510
- Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Neurologic Toxicity: Illustrative Case and Review of the Literature
- Ipilimumab-induced severe meningoradiculitis
- Neuro- Oncology, Volume 16, Issue 4, April 2014, Pages 589–593
- Investigational new drugs December 2012, Volume 30, Issue 6, pp 2407–2410
- Khê Hoang-Xuan, Massimo Napolitano, Philippe Cornu, Jean-Yves Delattre. Métastases cérébrales et leptoméningées des cancers solides. EMC - Neurologie 1999;1-22 [Article 17-255-A-10].